

## **МОДЕЛИРАНЕ НА ЛАЗЕРИТЕ ПРИ ФОТОДИНАМИЧНА ТЕРАПИЯ**

**Теодора Петрова, Живо Петров**

*Национален Военен Университет „В. Левски“ - В. Търново,  
Факултет „Авиационен“ - Д. Митрополия,  
e-mail: teodorapetrova33@abv.bg*

***Ключови думи:** математическо моделиране, лазери, фотодинамична терапия*

***Резюме:** Фотодинамичната терапия е принципно нов метод за откриване и лечение на злокачествени заболявания. В настоящето не съществува точна теория за разпространение на светлината в структурно нееднородна среда, а експерименталните изследвания допълнително се затрудняват от необходимостта да се поддържат постоянни структурно-динамичните параметри. Във връзка с това все по-голяма роля придобива компютърното моделиране на процесите на разпространение на лазерното лъчение.*

## **MODELING PROPAGATION OF LASER RADIATION IN THE PHOTODYNAMIC THERAPY**

**Teodora Petrova, Zhivo Petrov**

***Key words:** mathematical model, lasers, photodynamic therapy*

***Abstract:** Photodynamic therapy is a new method for detecting and treatment of cancer. There isn't any precise theory of light propagation at structurally heterogeneous environment so far and the experimental researches are straitened because they require maintenance of permanent structurally dynamic parameters of the environment. Thus the importance of computer modeling of propagation of laser radiation increases.*

### **Въведение**

В настоящето не съществува точна теория за разпространение на светлината в структурно нееднородна среда, а експерименталните изследвания допълнително се затрудняват от необходимостта да се поддържат постоянни структурно-динамичните параметри. Във връзка с това все по-голяма роля придобива компютърното моделиране на процесите на разпространение на лазерното лъчение. То позволява по-подробно да се изследват особеностите на процеса на разпространение на лазерния лъч в моделирана среда, а също да се изследва зависимостта на получените резултати от различните параметри на измервателната система и изследвания обект, което винаги допълнително усложнява експеримента. С непрекъснато появяващите се нови области на приложение на лазерното лъчение за обработка на биотъкани възниква необходимостта от изработването на методика и критерии за оптимизация на параметрите на лазерните излъчватели [4].

### **Лазерите във фотодинамичната терапия (ФДТ)**

Основното приложение е за лечение на злокачествени образувания в случаите, когато хирургична намеса и лечение чрез лъчетерапия е противопоказно, а възможностите на химиотерапията са изчерпани. Във ФДТ по правило се използват лазери със средно ниво на мощност (единици  $W$ ) от видимия диапазон на спектъра.

Механизмът на фотодинамичното въздействие върху биообекти е основан на:

- селективно натрупване на определен оцветител (фотосенсибилизатор) в туморните тъкани;

- поглъщане на лазерно лъчение с определена дължина на вълната (червената област от видимия спектър) от този сенсibiliзатор с последващо разрушаване на туморни клетки поради поглъщане на енергия от лазерния лъч [3, 4].

По този начин, под действието на светлината, поради цитотоксичния ефект, умират основно туморните клетки, и много малко се увреждат здравите.

Основните параметри на излъчване за ФДТ са експериментално подбрани и са емпирични, а също така и не са твърдо установени. Оптималната доза облъчване варира от 50 до 200  $J/cm^2$  (за дължина на вълната 630 nm). Плътноста на мощността при тази дължина по едни данни е 10-100  $mW/cm^2$ , а по други стига до 1  $W/cm^2$ . По принцип подобни плътности на енергията (и дози на лъчение) могат да се постигнат и с некохерентни източници на лъчение. Въпреки това, досега се отдава предпочитание на лазерни източници, които имат голям КПД и осигуряват необходимата плътност на мощността в дадения диапазон от спектъра. Перспективни, за целите на ФДТ, са полупроводниковите лазери и мощните светодиоди (LED), работещи в червения диапазон на спектъра.

Разработват се различни математически модели, които обикновено са предназначени да решат някаква конкретна задача. В много от случаите проблем е изборът на лазер и неговите характеристики, като решение се взема въз основа на спектралното поглъщане и времето за възстановяване на разглеждания обект (среда). Моделирането трябва да решава задачата за оптимизиране на параметрите на лазерния излъчвател и да оцени получените резултати от лазерното въздействие върху биологичната среда.

Посредством модела, описващ някакъв конкретен процес, и въз основа на резултатите от въздействието при определени параметри, може последователно да се изменят изходните параметри, като се направи оптимизация и на енергийните параметри на лазерния излъчвател за постигане на необходимия ефект за всеки конкретен случай.

Най-интересни резултати се получават при стохастично моделиране чрез метода Монте-Карло на процеси на многократно разсейване на лазерни лъчи в многослойна среда [5, 6]. Методът Монте-Карло е числен метод за решаване на математически задачи (системи от алгебрични, диференциални, интегрални уравнения) и пряко статистическо моделиране (физични, химични, биологични, икономически и социални процеси) с помощта на получаване и преобразуване на случайни числа.

Главната идея на метода е отчитане на ефекта на поглъщане и разсейване по оптичния път на всеки фотон през непрозрачна среда. За отчитане на поглъщането, на всеки фотон се присвоява тегло и при преминаването му през средата това тегло постоянно намалява. Ако има разсейване се избира нова посока на разпространение в съответствие с фазовата функция и други случайни величини. Процедурата продължава до тогава, докато фотона не излезе от разглеждания обем или неговото тегло не достигне определена големина. Методът Монте-Карло има пет основни етапа.

1. Генериране от източника фотони - фотоните се генерират на повърхността на разглежданата среда. Тяхното пространствено и ъглово разпределение съответства на разпределението на падащото лъчение.
2. Генериране на траектория - след генерирането на фотона се определя разстоянието до първия сблъсък, като се предполага, че частиците, които поглъщат и разсейват фотоните, са случайно разпределени в непрозрачната среда.
3. Поглъщане - за да може да се пресметне поглъщането на всеки фотон се присвоява собствено тегло и при навлизане на фотона в непрозрачната среда неговото собствено тегло е равно на 1.
4. Ликвидация – тази стъпка се използва само в случай на определяне на теглото на всеки фотон в етап 3. Когато теглото достигне определена гранична стойност фотона се отстранява. След това програмата продължава от етап 1.
5. Регистрация – след повтаряне на етапите от 1-4 за достатъчно количество фотони, картата на траекториите се изчислява и се съхранява в компютъра. Така може да се получи статистическо отчитане на части от случайните фотони поглънати от средата, а също и пространственото и ъглово разпределение на фотоните излезли от нея [1].

Един от вариантите за реализация на алгоритъма по метода Монте-Карло е като се симулира среда със следните параметри: дебелина  $L_{cp}$ , коефициенти на разсейване  $\mu_s$  и поглъщане  $\mu_a$ , среден косинус на ъгъла на разсейване  $g$ , относителна степен на пречупване  $n$ . Средата е представена като съвкупност от центрове, които разсейват и поглъщат фотони [2]

Може да се проследи в детайли една итерация на алгоритъма на метода Монте-Карло. Падащият импулс, който се състои от един милион фотони, навлизащи в разглежданата среда

по оста  $z$ , перпендикулярно на повърхността  $(x, y)$ , като я пресичат в точка с координати  $(0,0,0)$ . Всички изчисления се правят за тримерна декартова координатна система. След влизането на фотона в средата се определя дължината на свободния пробег на фотона в нея и ъглите на разсейване  $\theta$  и  $\varphi$ . Ъгълът на разсейване  $\theta$  се задава с фазовата функция на разсейване.

$$(1) \quad p(s, s') = p(\theta)p(\varphi),$$

където  $s$  е посоката на падане, а  $s'$  - посоката на разсейване на фотона.

Частиците от окръжаващата среда, в следствие, на които се получава разсейване и поглъщане, може да се приемат за сферично симетрични. Това приближение често се използва в аналогични случаи и се основава на това, че в процеса на преминаване през средата със силно разсейване фотона си взаимодейства с частиците под различни ъгли. Поради това може да се приложи усредняване на индикатрисата на разсейването. Използването на този модел показва, че това приближение много добре описва свойствата на повечето биотъкани [2].

От приетото допускане се получава съотношението:

$$(2) \quad p(\varphi) = \frac{1}{2\pi}.$$

Когато тъканите са със силно разсейване, за фазовата функция на разсейване  $p(\theta)$  може да се приложи фазовата функция на Хени-Гринщайн от където за ъгъл  $\theta$  се получава:

$$(3) \quad \theta = \cos^{-1} \left[ \frac{1 + g^2 - \left( \frac{1 - g^2}{1 + g^2 - 2gRND} \right)}{2g} \right],$$

където  $RND$  е случайно равномерно разпределено число в диапазона  $(0,1)$ .

На всеки етап ъгълът  $\theta$  се определя относно „старото“ направление на разпространение, а ъгълът  $\varphi$  е в равнина, която е перпендикулярна на „новата“ посока на движение. Дължината на свободното движение на фотона се определя от функцията на вероятностната плътност:

$$(4) \quad p(L) = \left( \frac{1}{l_{ph}} \right) e^{-\frac{L}{l_{ph}}},$$

където  $l_{ph}$  е средната дължина на свободното движение на фотона и се определя от израза

$$(5) \quad l_{ph} = \frac{1}{\mu_a + \mu_s}.$$

Като се използва свойството на функциите на вероятностните плътности

$$(6) \quad \int_0^{\infty} p(L)dL = 1,$$

за пресмятане дължината на свободното движение се избира случайно число  $\xi \in (0,1)$ , което може да се свърже с вероятностната плътност за дължината на свободно движение по следния начин:

$$(7) \quad \xi = \int_0^L p(l)dl.$$

Числото  $\xi$  е равномерно разпределено в интервала  $(0,1)$  и се генерира с помощта на генератор на случайни числа. Тогава дължината на свободното движение на фотона се получава от:

$$(8) \quad L = -l_{ph} \ln(1 - \xi).$$

Като се използва генерираното число  $\xi$  се моделира взаимодействието на фотона с частиците на средата, които могат да бъдат или центрове на поглъщане или на разсейване. Вероятността за разсейване на фотон от частиците се определя от израза:

$$(9) \quad p_s = \frac{\mu_s}{\mu_s + \mu_a},$$

а вероятността за поглъщане от:

$$(10) \quad p_a = 1 - p_s = \frac{\mu_a}{\mu_s + \mu_a}.$$

Когато генерираното случайно число  $\xi$  е в диапазона  $(0, p_s)$  се приема, че фотона се разсейва, в противен случай се приема, че се поглъща. Цялата среда по оста  $z$  е разделена виртуално на няколко слоеве с еднаква дебелина, които съответстват на масиви от данни. Във всеки масив се записва броят на погълнатите или разсеяните фотони. Ако фотонът е разсеян се отчита неговата нова посока на движение и координатите му по формулите:

$$(11) \quad \begin{aligned} x &= x_0 + L \sin \theta \cos \varphi, \\ y &= y_0 + L \sin \theta \sin \varphi, \\ z &= z_0 + L \cos \theta, \end{aligned}$$

където  $x_0, y_0, z_0$  са „старите“ координати на фотона.

Ако фотонът е погълнат се пуска следващия в точка с координати  $(0,0,0)$ . Процесът на моделиране на взаимодействието на фотона с частиците на средата продължава докато фотонът или бъде погълнат, или не отиде отвъд границите на детектора ( $z = 0$ ), или попадне в него ( $z = L_0$ ). При достигане на фотона до границата среда-въздух се проверява, дали се изпълнява условието за пълно вътрешно отражение:

$$(12) \quad \theta \geq \theta_{кр} = \arcsin\left(\frac{1}{n}\right),$$

където  $n$  е коефициентът на пречупване на средата.

В последните години в лазерната медицина намират широко приложение полупроводниковите лазери и технологично целесъобразно се оказва използването на вълноводните лазери. Широко използвани са инжекционните полупроводникови лазери, които покриват диапазона от  $575 \text{ nm}$  до  $49,1 \mu\text{m}$ , имат висока ефективност до 66% и са извънредно компактни и опростени конструктивно. Промяна на дължината на вълната на полупроводниковите лазери се осъществява чрез промяна на температурата на кристала, промяна на тока през диода (топлинен ефект), прилагане на външно магнитно поле или външно налягане. За редица биотехнологии интерес представляват излъчвания от полупроводникови лазери във видимата и близката до инфрачервената област ( $575\div 1500 \text{ nm}$ ).

Особен интерес за научните експерименти при взаимодействие на светлината с биотъкани представлява лазерът със свободни електрони (ЛСЕ), защото той притежава необичайно широк работен диапазон от дължини на вълните  $(0,1\div 1000 \mu\text{m})$ , голяма мощност (до  $10 \text{ W}$ ), малка продължителност на импулса ( $3\div 35 \text{ ps}$ ) и достатъчно висока честота на повторение на импулса ( $1\div 100 \text{ Hz}$ ). Ценността на този тип лазер за биотехнологиите и особено за лазерната терапия е във възможността за промяна на получения лъч в далечната инфрачервена област на спектъра, достигаща до милиметровия диапазон на дължината на вълната.

При симулацията се предполага, че лазерния лъч е насочен и пада перпендикулярно на средата, като снопа е с гаусов профил и равномерна осветеност.

$$(13) \quad I(r, t) = I_{01} \exp\left[-2\left(\frac{r}{r_0}\right)^2\right] \cdot \theta(t), \quad I_{01} = \frac{2 \cdot P}{\pi \cdot r^2},$$

и лъч с правоъгълен профил

$$(14) \quad I(r, t) = \begin{cases} 0 & r > r_0, \\ I_{02} \theta(t) & r < r_0, \end{cases} \quad I_{02} = \frac{P}{\pi \cdot r_0^2},$$

където  $P$  е мощността,  $r_0$  - изходния радиус на лъча,  $\theta(t)$ - функция на Хевисайд.

$$(15) \quad \theta(t) = \begin{cases} 1, & t > 0, \\ 0, & t < 0. \end{cases}$$

Процесът на разсейване води също така до увеличаване на осветеността на повърхностните слоеве на биосредата. Интензитетът на светлината на границата въздух биослой нараства с 5-20% и много рязко намалява в дълбочина.

Разглежда се движението на един фотон. За него на случаен принцип се избират координати на влизане в биотъкани ( $R, \theta$ ) и ефективна дълбочина на проникване на светлината в средата  $l_d$ ;

$$R = \text{RND}(r_d), \quad \theta = \text{RND}(2\pi), \quad l_d = -\ln(1 - \text{RND})/\mu_d,$$

където  $RND$  е функция на случайна променлива;  $r_d$  - радиус на лазерния лъч;  $\mu_d$  - намаляващ коефициент на поглъщане.

В точката на попадане на лъча върху повърхността протичат процес на поглъщане на част от енергията на фотона и разсейване, при което на фотона се присвоява нова посока на движение, като се отчита коефициента на разсейване в средата. В този случай на случаен принцип, като се отчете коефициента на поглъщане и разсейване, се избира нова дълбочина на проникване  $l_d$  до друга точка, цилиндричните координати се определят:

$$(16) \quad r' = \left( r^2 + 2rl_d \sin(\Phi - \theta) + (l_d \sin \phi)^2 \right)^{1/2};$$

където ъгъл  $\theta$  се пресмята по формулата:

$$(17) \quad \theta' = \theta + A \sin\left(\frac{l_d \sin \phi^* \sin(\Phi - \theta)}{r'}\right), \text{ ако } l_d \sin(\phi) \cos(\pi - \Phi - \theta) \leq r$$

или по формулата:

$$(18) \quad \theta' = \theta + \pi + A \sin\left(\frac{l_d \sin \phi \sin(\Phi - \theta)}{r'}\right), \text{ ако } l_d \sin(\phi)^* \cos(\pi - \Phi - \theta) > r$$

$$(19) \quad z' = z + l_d \cos \phi,$$

където  $\Phi, \theta$  са старите направляващи ъгли;  $\phi', \theta'$  са новите направляващи ъгли;  $r, z, \theta$  - цилиндричните координати на втората точка.

Този процес продължава, докато енергията на фотона не стане по-ниска от пределната или до излизането на фотона от границите на разглежданата област.

### Заклучение:

В доклада е показан математически модел за пресмятане на разпределението на интензивността на лъча и температурата в кожата и тъканите. Представена е особеността при построяване на геометричния модел за различните цели, а също така и е описано разпространението на лазерния лъч в разсейваща среда. Математическият модел позволява да се направи дозиметрична оценка на лазерния поток в конкретен биоматериал.

### Литература:

1. Б е л и к о в, А. В., С к р и п н и к А. В. Лазерные биомедицинские технологии (часть 1). Учебное пособие. СПб: СПбГУ ИТМО, 2008
2. П у ш с а р е в а, А. Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани: Учебное пособие. СПб: СПбГУ ИТМО, 2008
3. Л и с и ц ы н, В. Н. М е ш а л к и н Ю. П. Физические основы применения лазеров в биологии и медицине (учебное пособие). – Новосибирск: Изд-во НГУ, 1993. – 41 с.
4. С т р а н а д к о, Е. Ф. Современные возможности, проблемы и перспективы фотодинамической терапии в онкологии. // Laser Market, 1993, № 7 – 8. – С.22–23.
5. С к и п е т р о в, С. Е., Ч е с н о к о в С. С. // Квантовая электроника. 2000. Т. 25. № 8. С.753-758.
6. Щ е р б а к о в, Ю. Н., Я к у н и н А. Н. //Мат. модел. М., 1990. Т. 4. Вып. 5. С.109-118.